

UNIVERSITE DE MONTPELIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 107

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ICTÈRES HÉMOLYSINIQUES**

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 11 Mars 1944

PAR

ANDRÉ JOUANEN

né le 14 Octobre 1917, à Poggio-di-Nazza (Corse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la thèse	{	MM. L. RIMBAUD, <i>professeur, président.</i>	{	Assesseurs
		JANBON, <i>professeur.</i>		
		MONNIER <i>agrégé.</i>		
		BERT, <i>agrégé.</i>		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3

1944

JOUANEN (André). -

Contribution à l'étude des ictères hémolysiniques. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 48 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 107).

JOUANEN (André). -

Contribution à l'étude des ictères hémolysiniques. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 48 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 107).

JOUANEN (André). -

Contribution à l'étude des ictères hémolysiniques. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 48 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 107).

JOUANEN (André). -

Contribution à l'étude des ictères hémolysiniques. — *Montpellier, impr. de la Presse, 1944, in-8°, 48 pp.*

(Thèse médecine, Montpellier, 1944, n° 107).

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 107

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ICTÈRES HÉMOLYSINIQUES

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

le 11 Mars 1944

PAR

ANDRÉ JOUANEN

né le 14 Octobre 1917, à Poggio-di-Nazza (Corse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MM. L. RIMBAUD, *professeur, président.*

*Examineurs
de la thèse*

JANBON, *professeur.*

MONNIER, *agrégé.*

BERT, *agrégé.*

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA PRESSE

3, rue Jardin-Martel, 3

1944

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

MM.

Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
	GIRAUD, doyen.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, ass.
	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses ..	EUZIERE, doy. hon.
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1er âge ..	BOUDET.
Clinique de dermato-syphillographie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	N...
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIEILLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.

MM.

Chimie	MONNIER, agrégé.	Clinique de la	
Microbiologie . .	CARRERE, agrégé.	tuberculose . .	VIDAL, professeur.
Hist. nat. méd.	HARANT, agrégé.	Pathologie chir..	MOURGUE-
Pharmacologie . .	HARANT, agrégé		MOLINES, agr.
Pathologie méd.	BOUCOMONT, agr.	—	TRUC, agrégé.
—	BERT, agrégé.	Chir. expérim. .	GUIBAL, agrégé.
Propédeut. méd.	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opér..	ROUX, agrégé.
Clin. interne . .	PUECH, professeur.	Accouchements .	CADERAS
Clin. des mal.			DE KERLEAU, agr.
contagieuses . .	JANBON, profes	Stomatologie . .	HOUPERT, docteur en
			médecine.

Agrégés en exercice

MM.

MM.

Médecine	P. RIMBAUD.	Chirurgie	MOURGUE-
—	BOUCOMONT.	—	MOLINES.
—	BERT.	—	GUIBAL.
—	LAFON, ch. d'agr.	—	ROUX.
Chimie	MONNIER.	Urologie	TRUC.
Bactériologie . .	CARRERE.	Accouchements .	CADERAS
Hist. nat. méd.	HARANT.		DE KERLEAU.



A MON PERE

*dont le labeur constant et acharné m'a
permis d'entreprendre et de mener à
bien de longues études.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma
gratitude infinie.*

A MA MERE

*qui attendait, avec quelle impatience,
de vivre ce beau jour.*

*Qu'elle y trouve la certitude d'un
vif amour filial.*

A MES SŒURS ALICE ET RENÉE

*En témoignage d'un profond
amour fraternel.*

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE CAPTIVITÉ

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. RIMBAUD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.*

*Au cours de nos stages dans les hô-
pitaux nous avons pu bénéficier de
ses magistrales leçons cliniques.*

*Qu'il soit assuré de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ BERT

*qui a eu l'obligeance de nous commu-
niquer une de nos deux observations.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MONNIER

qui nous a aidé de ses précieux conseils dans la rédaction de la partie chimique de cet ouvrage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

qui a bien voulu accepter de faire partie de notre Jury.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ICTERES HEMOLYSINIQUES

INTRODUCTION

La première publication d'ictère hémolysinique a été faite le 10 juillet 1908, devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par Chauffard et Troisier, qui l'isolèrent des anémies pernicieuses avec ictère.

Depuis cette première observation, les publications sont demeurées rares, car ces ictères hémolysiniques sont l'exception. Les ictères hémolysiniques ne sont d'ailleurs qu'une variété hématologique des ictères hémolytiques et, cliniquement, rien ne les sépare des icères à résistance globulaire diminuée; seules les épreuves de laboratoire permettront d'en faire le diagnostic.

Rappelons que la découverte des ictères hémolytiques date de 1900 et fut l'œuvre de von Minkowski, qui décrivit un ictère héréditaire avec splénomégalie et urobilinurie.

De 1907, date la découverte fondamentale de Chauffard qui mit en évidence, dans ces ictères, un abaissement de la résistance globulaire; quelques mois plus tard, Widal, Abrami et Bdûlé, décrivaient l'ictère hémolytique acquis.

Rappelons, enfin, que la première splénectomie pour ictère par hémolyse, fut tentée, en France, en 1912, par Hartmann, sur indication de Gilbert; à l'étranger, elle avait été tentée, en 1903, par Banti.

Dans notre travail, nous envisagerons d'abord l'étude clinique sur laquelle nous passerons rapidement, puisqu'elle ne présente rien de particulier et se confond avec celle des ictères hémolytiques; ensuite, nous étudierons le syndrome sanguin et nous décrirons les divers procédés de laboratoire permettant de décéler les hémolysines, et de poser ainsi le diagnostic d'ictère hémolysinique. Nous exposerons ensuite les problèmes de la pathogénie, puis nous placerons les deux observations que nous possédons, et, enfin, nous essaierons de conclure.

ETUDE CLINIQUE ET HEMATOLOGIQUE

I. — SYNDROME CLINIQUE

Comme nous l'avons déjà dit, l'étude clinique des ictères hémolysiniques se confond avec celle des ictères hémolytiques et, classiquement, on la superpose à celle des ictères hémolytiques acquis, dont rien ne la séparerait au point de vue étiologique; à ce propos, nous ferons remarquer qu'une de nos observations rapporte un cas d'ictère hémolysinique congénital.

Au point de vue étiologique, les ictères hémolysiniques peuvent apparaître primitifs ou secondaires.

Primitifs quand ils se déclarent sans cause apparente, c'est parfois après un accouchement qu'ils surviennent.

Secondaires, ils peuvent compliquer une intoxication ou une infection (à streptocoque, par exemple). Pour Gaucher et Giroux, ils ressortiraient en particulier à la syphilis. Signalons que Le Calvé rapporte un cas d'ictère hémolysinique après un choc anaphylactique.

On a pu aussi, au cours d'anémie pernicieuse, mettre en évidence des hémolysines dans le sang des malades.

Rappelons qu'à côté de ces ictères hémolysiniques acquis, il nous faut faire aujourd'hui une place aux ictères hémoly-

lysiniques congénitaux. Ces ictères sont rarement diagnostiqués à la naissance et, le plus souvent, c'est dans les premiers mois ou les premières années de la vie, qu'ils seront reconnus à la suite d'un épisode révélateur.

Etudions maintenant les divers symptômes, par lesquels ils se manifestent.

1° *L'Ictère*

L'ictère est un signe important et qui, souvent, constitue le symptôme révélateur.

C'est un ictère dont la symptomatologie révèle qu'il ne provient ni d'une affection des voies biliaires, ni de lésions de la cellule hépatique, mais bien d'une hyperhémolyse. C'est un ictère dissocié, c'est-à-dire uniquement pigmentaire, sans aucun signe d'intoxication par les sels biliaires; il n'y a, en effet, ni bradycardie, ni prurit.

On note la présence d'une jaunisse cutanéomuqueuse, dont la teinte habituelle est citron pâle; souvent fruste, cet ictère subit des variations en rapport avec les poussées de déglobulisation.

Cet ictère entraîne des modifications du côté des urines, des selles et du sang.

Les urines sont de volume normal et de coloration normale, mais il y a toujours un net excès d'urobiline; en revanche, il n'y a pas de bilirubine.

Les selles ne sont pas décolorées, mais restent de coloration normale, voire pléiochromique; l'augmentation de la stercobiline est relativement plus considérable que celle de l'urobiline.

Dans le sang, on remarque de l'hypercholémie pigmen-

taire, la cholestérolémie est normale ou abaissée, la bilirubinémie est supérieure à la normale et cette augmentation porte surtout sur la bilirubine indirecte.

Nous reviendrons d'ailleurs dans l'étude du syndrome sanguin sur ces particularités.

2° *L'Anémie*

L'anémie est constamment associée à l'ictère; c'est souvent une anémie grave et elle prédomine sur l'ictère. Elle subit des fluctuations en rapport avec les crises de déglobulisation; elle entraîne ses troubles habituels: asthénie, dyspnée, palpitations, vertiges, et s'accompagne de souffles siégeant au cœur et aux gros vaisseaux du cou.

3° *Splénomégalie*

La splénomégalie est un élément constant du syndrome, variable dans son importance, elle ne déforme pas l'organe, dont la consistance est élastique et qui n'est guère douloureux à la pression, en dehors des poussées aiguës.

4° *Hépatomégalie*

Le foie peut être augmenté de volume, ainsi que nous le verrons dans une de nos observations.

5° *Incidents évolutifs*

Le tableau clinique peut se modifier et présenter deux groupes d'incidents évolutifs: des poussées ictéro-anémiques et des crises douloureuses vésiculaires.

Durant les poussées ictéro-anémiques, l'asthénie apparaît, la pâleur et l'ictère augmentent, l'urobilinurie et la pléiochromie fécale s'accroissent, le foie et la rate s'hypertrophient légèrement, parfois, même, un léger mouvement fébrile se dessine. Ces poussées peuvent survenir à l'occasion d'une infection minime ou sans causes appréciables. L'examen du sang montre que leur substratum est une poussée de déglobulisation.

Les crises douloureuses vésiculaires sont causées par une lithiasé vésiculaire, secondaire à la formation suabondante de pigments dus à l'hyperhémolyse. Il s'agit là d'un véritable ictère par rétention qui vient compliquer l'hictère hémolysinique et qui peut parfois être le symptôme révélateur d'un processus hémolytique.

II. — SYNDROME HÉMATOLOGIQUE

Maintenant que nous venons d'esquisser dans son ensemble le syndrome clinique, étudions le syndrome hémalogique. Dans le sang, on recherche les signes du processus d'érythrolyse qui est à la base du syndrome. Ces signes sont de deux sortes: anémie avec signes de réaction médullaire, et présence d'hémolysines,

1° *L'Anémie*

L'hypoglobulie est constante et souvent marquée dans l'ictère hémolysinique; de plus, elle est variable dans son degré; en dehors des poussées, elle se situe aux environs de trois à quatre millions par millimètre cube. Elle atteint des chiffres beaucoup plus bas lors des exacerbations ictéro-anémiques.

2° *Anomalies sanguines*

Dans le sang, on voit apparaître des formes anormales qui traduisent l'effort de réparation sanguine.

Ces signes de régénération sont exagérés au moment des poussées aiguës mais persistent dans leur intervalle.

Les hématies sont modifiées dans leur diamètre moyen qui est augmenté, c'est la macrocythémie (Guillain et Troisier). Mais un signe beaucoup plus important est la présence dans le sang d'hématies granuleuses ou réticulocytes, qui furent, pour la première fois, mises en évidence par Chauffard et N. Fiessinger. Ces auteurs les découvrirent en traitant le sang frais, étalé sur lame et non fixé, par le réactif de Pappenheim, qui est un mélange de vert de méthyle et de pyronine. Tandis que les hématies normales sont incolores, on voit apparaître, dans le protoplasma des hématies granuleuses, des granulations colorées en rouge par la pyronine. On peut également les mettre en évidence par une coloration vitale avec les bleus basiques tels que le bleu de Unna ou le bleu de méthylène.

Le taux des réticulocytes: d'après Guillain et Troisier.

est moins élevé dans l'ictère hémolysinique, où il serait de deux à cinq pour cent en moyenne, que dans l'ictère hémolytique avec fragilité globulaire, où il atteint dix à vingt pour cent et même davantage.

Quant à leur signification, Chauffard et Fiessinger, puis Abrami et Brûlé, ont montré qu'elle s'observe dans toutes les anémies et traduisent un effort de réparation sanguine, elles ont seulement la valeur d'éléments de régénération anormale. Leur présence prouve que le sang de ces malades est en perpétuelle instabilité et que la moelle osseuse cherche constamment à remplacer les globules rouges détruits. D'ailleurs, les myélogrammes obtenus après ponction sternale se révèlent très riches en éléments nucléés.

On peut mettre en évidence ces réticulocytes par l'épreuve de Benhamou ou épreuve de la réticulocytose adrénalinique.

Une injection sous-cutanée de un milligramme d'adrénaline est suivie d'une numération régulière des hématies nucléées. Normalement, on a une augmentation progressive dès la cinquième minute, l'acmé se produit vers la quinzième ou vingtième minute; puis la descente s'amerce et, vers la vingtième minute, on rejoint le chiffre d'avant l'épreuve.

Chez les ictériques par hyperhémolyse, l'augmentation des réticulocytes est plus intense. Cette épreuve agirait sur la moelle, gorgée d'hématies jeunes.

3° Les hémolysines

Dans le sérum des sujets atteints d'ictère hémolysinique, on a pu mettre en évidence des propriétés hémolysantes particulières, dues à la présence d'hémolysines libres dans

le sérum, qui constituent, évidemment, le symptôme majeur de ces ictères.

En effet, le sang de ces sujets, mis en présence de globules rouges étrangers, ou même de leurs propres globules rouges, présente la curieuse propriété de les agglutiner et de les dissoudre. Puisque c'est sur leur présence que repose en définitive tout le diagnostic, nous étudierons en détail les diverses épreuves permettant de les décéler.

MÉTHODE DE CHAUFFARD et TROISIER

Pour les dépister, Chauffard et Troisier conseillent d'additionner trente gouttes de sérum du malade d'une goutte de globules rouges lavés à l'eau physiologique. On porte le mélange à trente-sept degrés, et l'on apprécie l'hémolyse au bout d'une demi-heure, et au maximum deux heures après. On refait la même expérience, en mettant en présence les globules rouges lavés du malade et son propre sérum.

Quand le sérum du malade hémolyse des globules rouges étrangers, on dit qu'il possède des isohémolysines ; quand le sérum du malade hémolyse ses propres globules, il s'agit d'autohémolysine.

La propriété dissolvante du sérum disparaît quand on chauffe au préalable à cinquante-six degrés pendant une demi-heure. Elle réapparaît lorsqu'on ajoute au sérum chauffé quelques gouttes d'un sérum frais quelconque, qui joue le rôle de complément. Il s'agit donc d'auto ou d'iso-sensibilisatrices.

Les hémolysines peuvent être également recherchées suivant la technique de Kumagai, Widal et Weissenbach. On prend alors la précaution de laver les globules rouges après une heure d'étude à 37°, pour les séparer des substances antihémolysantes que le sérum sanguin peut renfermer. Puis, dans un deuxième temps, les globules qui sont sensés avoir fixé l'hémolysine sont additionnés de quinze gouttes d'eau physiologique et de cinq gouttes de complément (sérum frais de cobaye). Si le sérum renferme une sensibilisatrice, la destruction s'effectue dans un second séjour d'une demi-heure à l'étuve.

Mais le problème des hémolysines s'est compliqué par la découverte, dans le sérum, d'isolynes physiologiques, et par la classification des individus en divers groupes sanguins.

Des travaux d'Ascoli, Camus, Pagniez (recherches sur les propriétés hémolysantes et hém-agglutination du sérum humain) de Micheli, Landsteiner et Leiner, en 1905; de Grafe, Graham, en 1911, il résulte :

— a) qu'il existe des isolynes physiologiques dans le sérum humain;

— b) que ces isolynes agissent seulement sur les globules rouges de certains sujets.

Parallèlement à ces recherches, des études sur l'agglutination sont poursuivies. Elles mettent en valeur un fait capital: si l'on met en présence le sérum d'un individu et les hématies d'un autre, celles-ci, suivant le cas, seront ou non, agglutinées par le sérum; cette propriété d'être ou non agglutinées par divers sérums permet de classer le sang des individus en quatre groupes différents, suivant que leurs globules rouges sont ou non agglutinés par le sérum des autres groupes.

Hesser (*Acta Medica Scandinavia*, supplément 4, 1924) montre alors que, si l'on emploie une technique particulièrement sensible pour mettre en évidence les isolynes (fragilisation des hématies par un séjour de trois à cinq jours à la glacière avant la recherche de l'hémolyse), l'isohémolyse apparaît comme un phénomène normal parallèle à l'isoagglutination et obéissant comme elle à la règle des groupes. Quand le sérum d'un sujet agglutine les hématies d'un autre sujet, il contient normalement des isolysines agissant sur les hématies de ce deuxième sujet.

En conclusion, la recherche des isohémolysines anormales doit tenir compte des groupes sanguins. Le sérum étudié ne sera considéré comme pathologique que lorsqu'il hémolysera des hématies n'appartenant pas aux mêmes groupes sanguins que lui, ou des hématies du groupe 4, lesquelles ne sont ni agglutinées ni hémolysées par aucun sérum normal.

Après avoir déterminé le groupe sanguin du malade, on recherchera la présence des hémolysines par une des méthodes suivantes :

MÉTHODE DE DONATH ET LANDSTEINER

On prend un centimètre cube du sérum du malade après coagulation à 37°, on l'additionne d'une goutte d'hématies normales, déplasmatisées et lavées. Le mélange est déposé dans la glacière, à 0°, pendant une demi-heure ; durant ce laps de temps, la sensibilisatrice doit se fixer sur les hématies. On transporte ensuite le tube, pendant deux heures,

à l'étuve à 37°. Si la sensibilisatrice s'est fixée sur les globules rouges, il se produit, sous l'action de la chaleur, une hémolyse très nette.

Comme variante de l'épreuve de Donath et Landsteiner, on peut laver les globules rouges au sortir de la glacière, en les mettant au contact d'une solution de chlorure de sodium à sept pour mille, et en les centrifugeant. Ils sont sensés avoir fixé la sensibilisatrice sous l'action du froid; par le lavage, on les débarrasse des antisensibilisatrices que le sérum peut renfermer, et qui peuvent entraver l'hémolyse pendant le séjour à 37°.

Pour en terminer avec ces différents procédés, nous ferons remarquer qu'avec la méthode de Troisier, qui conclut à l'existence d'hémolysines pathologiques dans un sérum, quand ce sérum, mis en présence de globules rouges sains, les hémolyse, nombre d'hémolyse normal auraient pu être considérées comme pathologique. Mais, en fait, comme ces auteurs ne tiennent pas compte des hémolyses obtenues, après plus de deux heures de contact, entre le sérum malade et les globules rouges sains, il y a seulement une cause d'erreur apparente, car les hémolysines normales ne peuvent être décélées par ce procédé.

D'autres questions se posent sur la valeur et la signification de ces hémolysines. Sont-elles la cause, ou simplement le témoin de l'hyperhémolyse, comme le pensent certains? C'est une question sur laquelle nous reviendrons dans le chapitre de la pathogénie, que nous allons aborder, après avoir décrit les dernières modifications du sérum sanguin, qui portent sur la cholestérolémie et la bilirubinémie.

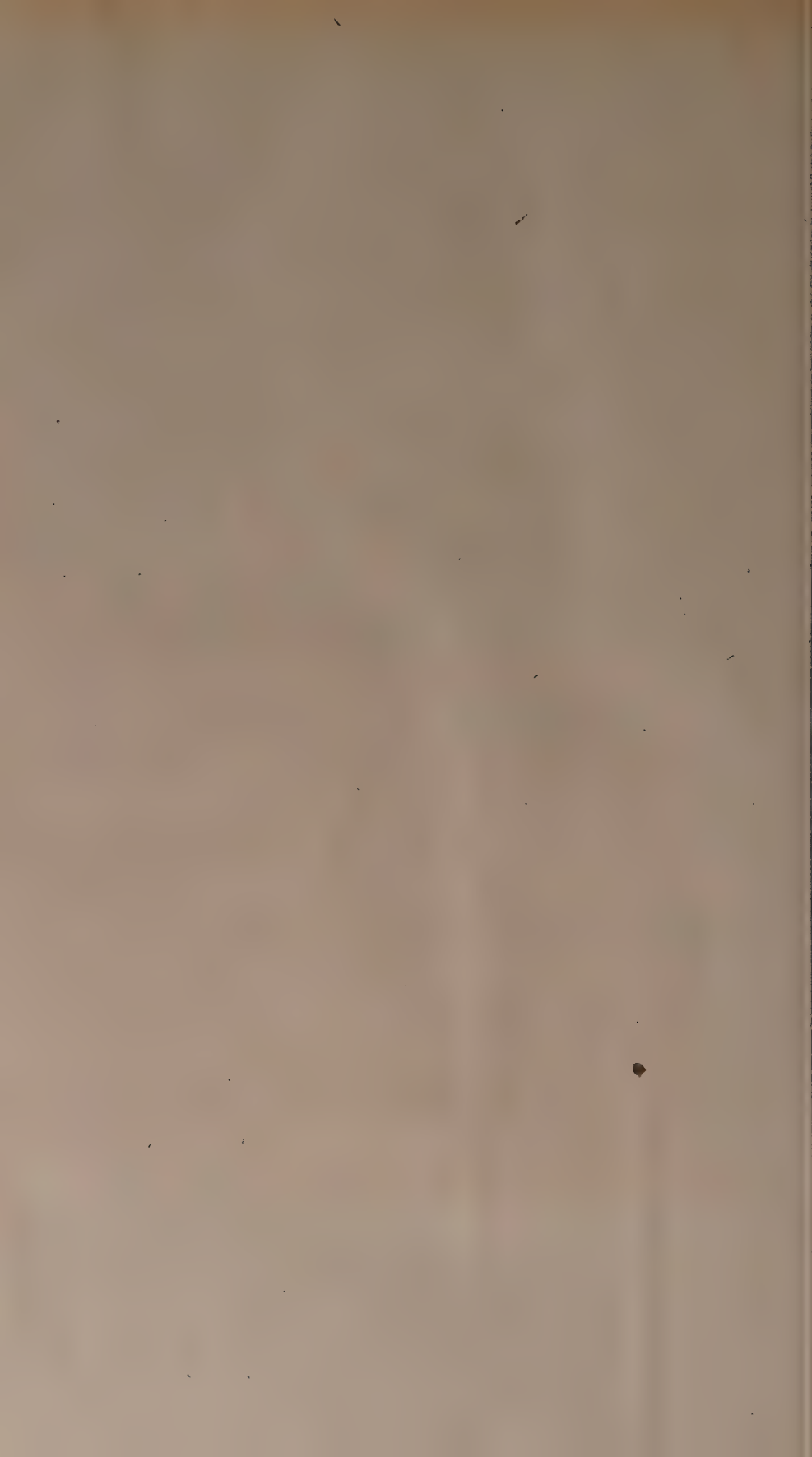
La cholestérolémie est, soit normale, soit, le plus souvent, abaissée.

La bilirubinémie est supérieure à la normale, qui est de

un à trois milligrammes par litre. On sait qu'on considère actuellement deux types de bilirubine: une directe, qui donne une réaction immédiate au diazonium de Hymans van den Bergh, et une bilirubine indirecte, hématurique, qui ne donne qu'une réaction tardive, nécessitant un contact prolongé avec une solution alcoolique. Cette dernière serait liée aux protides du sérum.

L'augmentation porte surtout sur la bilirubine indirecte.

Après en avoir terminé avec la symptomatologie de l'ictère hémolysinique, nous nous trouvons en présence d'un problème d'une très grande complexité, celui de sa pathogénie. Comment expliquer les faits et comment les rattacher entre eux d'une manière logique, et, enfin, quelle est la cause qui crée le syndrome. Autant de questions délicates et, pour certaines encore, bien obscures.



PATHOGENIE

L'origine hémolytique de l'ictère n'est plus aujourd'hui discutée, mais si cette origine est admise par tous, il reste un certain nombre de problèmes sur lesquels l'accord unanime n'est pas encore réalisé. En particulier, le siège et le mécanisme de l'ictère par hémolyse ne sont pas complètement élucidés. Enfin, une dernière question se pose : comment passe-t-on de l'hémolyse à l'ictère? autrement dit, comment et où s'élabore la bilirubine?

1° LE PHÉNOMÈNE PRIMORDIAL EST L'HÉMOLYSE

La destruction globulaire est un fait certain et les preuves de son existence abondent: c'est d'abord la constatation de l'anémie, qui est constante, et dont l'intensité est parallèle à celle de l'ictère; de plus, la moelle est en pleine activité érythropoïétique.

D'autre part, l'imprégnation cutanée et la surcharge des viscères par un pigment dérivant de l'hémoglobine, témoignent d'une destruction intense des hématies.

Enfin, des caractères cliniques capitaux distinguent l'ictère d'origine sanguine des ictères d'origine hépatique ou angiocholique. Cependant, autrefois, Hayem n'admet-

tait pas l'origine sanguine de l'ictère par hémolyse. Il considérait que la seule conséquence possible de l'hémolyse était l'hémoglobinémie.

Widal, Abrami, Brûlé, répondirent à cette théorie par l'expérimentation d'une part, par des arguments tirés de la clinique d'autre part.

Par l'expérimentation: dans l'hémolyse produite par la cyclamine ou la tolulène-diamine, on peut, à volonté, obtenir, suivant la massivité de l'hémolyse, l'hémoglobinurie, l'ictère avec bilirubinurie, ou l'urobilinurie. C'est qu'en effet la transformation de l'hémoglobine en pigments biliaires exige un certain délai, et ne se produit que si l'hémolyse est progressive.

Par la clinique: dans l'hémoglobinurie paroxystique l'hémoglobine est en quantité massive dans le sang, mais sa présence y est brève, elle est immédiatement éliminée par les urines; l'ictère n'a pas le temps d'apparaître; mais si l'hémoglobinémie persiste un certain temps, l'ictère fait son apparition. C'est ce qui se produit au cours des crises anormalement prolongées d'hémoglobinurie, ou bien au cours des grands accès d'hémoglobinurie palustre. Au contraire, dans l'ictère par hémolyse, il ne s'agit plus d'une lyse brutale et passagère, mais d'une lyse lente, continue, constante; comme l'a fait remarquer Brûlé, il faut tenir compte, dans ces deux faits différents, du seuil d'élimination rénale de l'hémoglobine. Si l'hémolyse est intense, brutale, l'hémoglobine en excès dépasse son seuil d'excrétion et passe en nature dans l'urine. Si l'hémolyse est plus lente et moins intense, l'hémoglobine n'atteint pas son seuil d'excrétion, elle ne peut plus apparaître dans l'urine, elle est alors transformée en bilirubine et l'ictère apparaît.

Maintenant que nous avons vu le rôle essentiel de l'hy-

perhémostase, il nous reste à envisager le mécanisme de ce phénomène. Mais, d'abord, occupons-nous de savoir où est le siège de cette hémostase.

2° SIÈGE DE L'HÉMOSTASE

La splénomégalie est constante au cours de l'ictère hémolytique, aussi a-t-on été amené à lui accorder un rôle de premier plan. La rate serait le siège de l'hyperhémostase (Minkowski, Chauffard; pour d'autres auteurs, Vidal, Abrami, Brûlé, l'hémostase est une propriété commune à tous les tissus et à toutes les humeurs.

On sait que Guillaumin et Troisier ont trouvé des auto-hémolysines dans le liquide céphalo-rachidien, au cours d'hémorragies méningées. On peut concevoir l'ictère hémolytique sous l'angle d'une diffusion, d'une généralisation de ce processus à tous les tissus. Mais, pour l'ictère congénital, le rôle de la rate semble très important à de nombreux auteurs qui sont impressionnés par les résultats de la splénectomie. Aujourd'hui, on peut affirmer que l'hémostase est une propriété de tout le système réticulo-endothélial, donc de la rate et des cellules de Kuppfer du foie. Mais c'est avant tout un phénomène splénique, car l'étude histologique de la rate la montre bourrée d'hématies aux divers stades de leur destruction. Le gros argument en faveur du siège splénique de l'hyperhémostase est surtout fourni par les résultats rapidement favorables de la splénectomie. D'après Cabrol, des substances hémolysantes seraient élaborées par la rate. Ces substances hémolysantes peuvent être édifiées en d'autres territoires: ganglions, moelle osseuse, cellules de Kuppfer du foie, macrophages

du tissu conjonctif, mais elles sont surtout élaborées dans la rate.

3° MÉCANISME DE L'HYPERHÉMOLYSE

Nous voici maintenant au centre du problème. Pourquoi les hématies sont-elles détruites en nombre plus considérable que normalement? Peut-on rendre responsable de cette destruction les hémolysines que l'on décèle dans le sérum? ou bien celles-ci ne sont-elles que le témoin de l'hémolyse? En effet, certains auteurs considèrent les hémolysines comme l'agent responsable de l'hémolyse, tandis que d'autres ne les considèrent que comme le témoin, le résultat de cette hémolyse.

Jean Troisier n'hésite pas à conclure en faveur de la première hypothèse. Pour lui, l'hémolysine est bien la cause de la destruction globulaire. De plus, Troisier estime que les ictères hémolysiniques et les ictères à fragilité globulaire représentent deux aspects d'un même syndrome. Les uns et les autres proviendraient d'une altération des hématies circulantes par les lysines.

Exceptionnellement, les lysines sont libres et décelables dans le sérum sanguin. C'est le cas de l'ictère hémolysinique; dans les cas habituels, elles sont adhérentes aux globules rouges qu'elles altèrent et sont neutralisées dans le sérum circulant par des antihémolysines.

Debré et Mauricy Lamy appuient cette opinion de Troisier. Un de leur malade, atteint d'ictère hémolytique, présentait une alternance des signes hématologiques. La résistance globulaire diminuait en même temps que les isohémolysines disparaissaient du sérum, elle augmentait quand les isohémolysines étaient décelables dans le sérum.

Pour Louis Bory, les ictères hémolysiniques résulteraient d'une destruction globulaire massive localisée. La libération des toxines globulaires donnerait lieu à une véritable vaccination, analogue à celle que produit l'expérience par inoculation. Des hémolysines en résultent. Comme il est de règle, elles restent inoffensives pour les globules propres constamment en contact avec elles. Cette hypothèse s'appuie sur des données expérimentales et cliniques.

Expérimentalement, Ehrlich et Morgenroth ont réussi à faire apparaître des isohémolysines dans le sérum d'une chèvre, en lui injectant dans le péritoine une assez grande quantité de sang laqué d'une autre chèvre. Le sérum de ces animaux hémolysait les globules d'autres individus de la même espèce. A aucun moment il ne manifestait un pareil pouvoir envers les globules propres de l'animal vacciné.

Cliniquement, des faits semblables se retrouvent. Quand, dans un organisme, des épanchements sanguins se produisent et se résorbent, on peut, comme dans l'expérience d'Ehrlich et Morgenroth, voir parfois se manifester le pouvoir isohémolytique du sérum. Les hémolysines apparaissent d'abord dans le foyer hémorragique et peuvent ne pas apparaître dans le sérum. Ces hémolysines peuvent succéder à la destruction d'une quantité relativement peu importante de sang autogène dans l'organisme. Ainsi, quand il se fait un épanchement de sang dans le liquide céphalo-rachidien, un assez grand nombre de globules vont se dissoudre dans le liquide ambiant. Or, dans pareils foyers, Guillaïn, Troisier, Weill, Laroche, Castaigne, ont noté le pouvoir isolytique du liquide céphalo-rachidien; ce même phénomène peut s'observer dans les épanchements pleuro-hé-

morragiques. L'organisme résorbe et neutralise ces hémolysines au fur et à mesure de leur formation; mais il se peut qu'une résorption rapide se produise ou bien que la résorption constante, modérée, mais prolongée, ne trouve plus dans le sang l'agent neutralisant en quantité suffisante; dans les deux cas, le sang aura un pouvoir isolytique qui, dans le premier cas pourra co-exister avec un pouvoir autolytique.

Pour d'autres auteurs, les hémolysines ne sont pas la cause mais seulement le témoin, le résultat de l'ictère hémolysinique.

Weissenbach, s'appuyant sur le résultat de certaines expériences, pense que les hémolysines ne sont que le résultat de l'hémolyse. Bordet, injectant dans le péritoine d'un animal des hématies intactes d'un animal de même espèce, ne put jamais obtenir un sérum doué de propriétés hémolytiques. Ehrlich et Morgenroth, injectant du sang laqué d'un animal de même espèce ont obtenu des isohémolysines. Les hématies ainsi introduites dans l'organisme, après avoir été altérées et détruites, ont joué le rôle d'antigène incitant à la formation d'un excès d'anticorps. La destruction directe des hématies dans l'organisme, pourvu que la quantité détruite soit suffisante, est suivie des mêmes effets. Donc, la présence de propriétés isohémolytiques du sérum démontre qu'une quantité d'hématie supérieure à celle qui est détruite chez un individu en équilibre sanguin normal, vient d'être détruite dans l'organisme et ne permet nullement de penser que les hématies vont être détruites par l'action de ces propriétés lytiques nouvelles ou exaltées.

Laffite, Carrié, Leblanc, considèrent également que les hémolysines ne sont que le témoin du processus hémolytique. Ils estiment, comme Troisier, qu'on ne peut pas opposer ictère hémolysinique et ictère hémolytique à fragilité

globulaire; la fragilité globulaire pouvant n'être que le résultat de l'agression déjà subie par l'hématie. Cette fragilité globulaire, qu'on peut mesurer *in vitro*, n'est nullement proportionnelle à l'intensité de la destruction globulaire estimée par l'étude comparée de l'anémie, des signes de régénération sanguine et de l'ictère. La diminution de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques *in vitro* ne permet pas de préjuger de ce qui se passe *in vivo*. Il en est de même des hémolysines, la mesure du pouvoir hémolytique du sérum ne permet pas d'apprécier l'intensité de l'hémolyse, et le fait qu'on ne constate pas d'hémolysines *in vitro* ne prouve pas qu'elles n'existent pas *in vivo*, car il est possible qu'elles se fixent sur les hématies, comme le pense Troisier, ou que leur présence soit masquée par les propriétés antihémolytiques.

La fragilité globulaire et la présence d'hémolysines ne seraient que le témoin de lyhyperhémolyse et non leur cause. On ne pourrait donc parler que d'ictère avec hémolysines et d'ictère avec fragilité globulaire. Cette distinction exprimant une différence dans les symptômes hématologiques et non dans la pathogénie. Sous l'influence de causes variées, infection ou intoxication, il y aurait agression des globules rouges, soit directement, soit par l'intermédiaire d'une action s'exerçant sur les tissus qui président normalement à la destruction des hématies et dont le pouvoir est exalté.

4° a) TRANSFORMATION DE L'HÉMOGLOBINE EN BILIRUBINE

Au niveau des extravasats sanguins, des ecchymoses ou des lésions vasculaires, on peut trouver des cristaux rougeâtres d'hématoïdine, dont la constitution a été élucidée et ultérieurement identifiée avec la bilirubine.

La transformation de l'hémoglobine en bilirubine, déjà constatée au niveau du foie, s'est révélée un phénomène plus général, et la pathogénie des ictères hémolytiques a bénéficié de cette donnée nouvelle.

Le passage du pigment sanguin au pigment biliaire ne s'effectue pas après perte du fer par l'intermédiaire de la protoporphyrine; le départ de l'atome de fer n'est pas l'étape initiale de cette transformation. En effet, lorsqu'on injecte à un animal une grande quantité d'hémoglobine, on augmente considérablement la production de bilirubine; mais il n'en est plus de même après une injection d'hématine, qui n'est suivie que d'une formation accrue de coproporphyrine. Le composé intermédiaire est une pseudo-hémoglobine, dans lequel le fer porphyrinique reste encore lié à une capsule azotée mais dont le cycle tétrapyrrolique est rompu.

En partant de l'hémochromogène pyrrolique, Lemberg a montré que le premier temps de la réaction en présence d'acide ascorbique consistait en l'oxydation du carbone méthinique φ , amenant la rupture à ce niveau du cycle porphyrinique, il se forme ainsi le verdohémochromogène.

Ce dernier, traité par HCL, perd ensuite l'élément ferriqueux, et les capsules azotées qui lui étaient conjuguées, et se transforme en biliverdine, qu'une réduction secon-

daire amène à l'état de bilirubine par hydrogénation du groupe méthène $—CH=$ en γ en un méthylène $—CH_2$.

La biliverdine est donc le précurseur de la bilinudine, et non un produit secondaire d'oxydation de cette dernière.

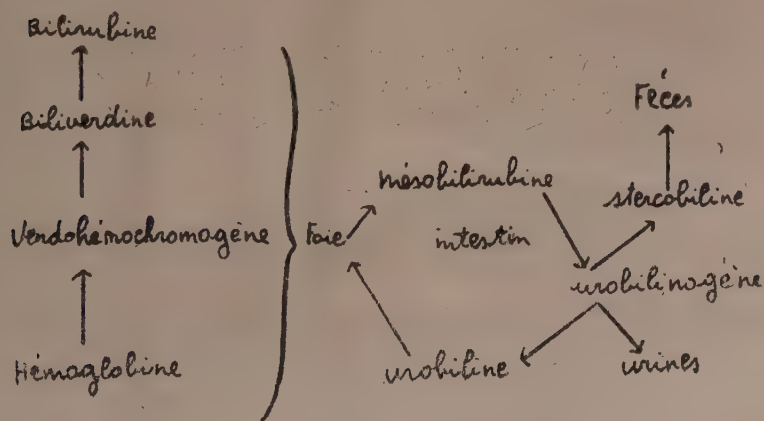
b) CYCLE ENTÉRO-HÉPATIQUE DE LA BILIRUBINE

La bilirubine et la biliverdine déversées par le canal cholédoque dans le duodénum subissent une série de réactions hydrogénantes ou oxydantes, qui donnent successivement naissance à la mésobilirubine puis à l'urobilinogène.

Cet urobilinogène, encore appelé bilirubinogène, subit à l'air une oxydation qui le prive de l'hydrogène du méthène γ et de celui de l'azote pyrolique III et se transforme en urobiline.

Par hydrogénation, au contraire, l'urobilinogène fixe deux molécules d'hydrogène au niveau des deux doubles liaisons pyroliques terminales et donne la stercobiline, éliminée par les matières fécales.

L'urobiline, elle-même, retourne au foie par voie sanguine et, là, contribue vraisemblablement à reformer la bilirubine refermant le cycle entérohépatique des pigments biliaires.



Normalement, le foie arrête l'urobiline et la transforme. L'urobilinurie dénote donc non seulement une production d'urobiline au niveau de l'intestin, mais encore une insuffisance dans la fonction d'arrêt du foie, d'où la théorie entérohépatique de l'urobilinurie.

THERAPEUTIQUE

Le seul traitement efficace est la splénectomie, elle seule donne des résultats durables. Néanmoins, comme il s'agit d'une opération qui n'est pas sans risques, on ne l'appliquera pas indistinctement à tous les malades. Certains sujets, dont le cas est bénin, pourront bénéficier d'un traitement médical qui, s'il ne les guérira pas, les maintiendra dans un état de santé compatible avec une vie normale, voire active.

1° TRAITEMENT MÉDICAL

Ce traitement se propose d'abord de favoriser la rénovation sanguine. Pour cela, on utilisera surtout le protoxalate de fer, on peut également utiliser l'hépatothérapie.

On peut essayer de donner de la cholestérine, puisqu'elle se trouve abaissée au cours de l'ictère.

On pourra, enfin, utiliser la radiothérapie de la rate, associée ou non à l'irradiation de la moelle osseuse.

Mais il est des cas où se traitement médical se trouve insuffisant et où l'indication opératoire sera formellement posée.

2° SPLÉNECTOMIE

L'intervention chirurgicale consiste dans l'ablation de la rate. Etudions en les indications. Celle-ci sera indiquée dans les deux cas suivants :

a) La progressivité de l'anémie, qui devient grave et s'accompagne d'une asthénie accentuée. De plus, il peut se produire des poussées aiguës d'hémolyse, survenant sous l'action d'un facteur quelconque, froid, infection, ou bien sans cause apparente. Dans ces cas, le nombre des globules rouges peut descendre extrêmement bas, mettant la vie du malade en danger ;

b) La répétition des crises douloureuses vésiculaires et cholédociennes. Ces dernières sont le plus souvent la cause de l'intervention chirurgicale.

Pour Grégoire, il ne faut pas opérer tant que les hématies n'ont pas atteints le nombre minimum de 1.200.000.

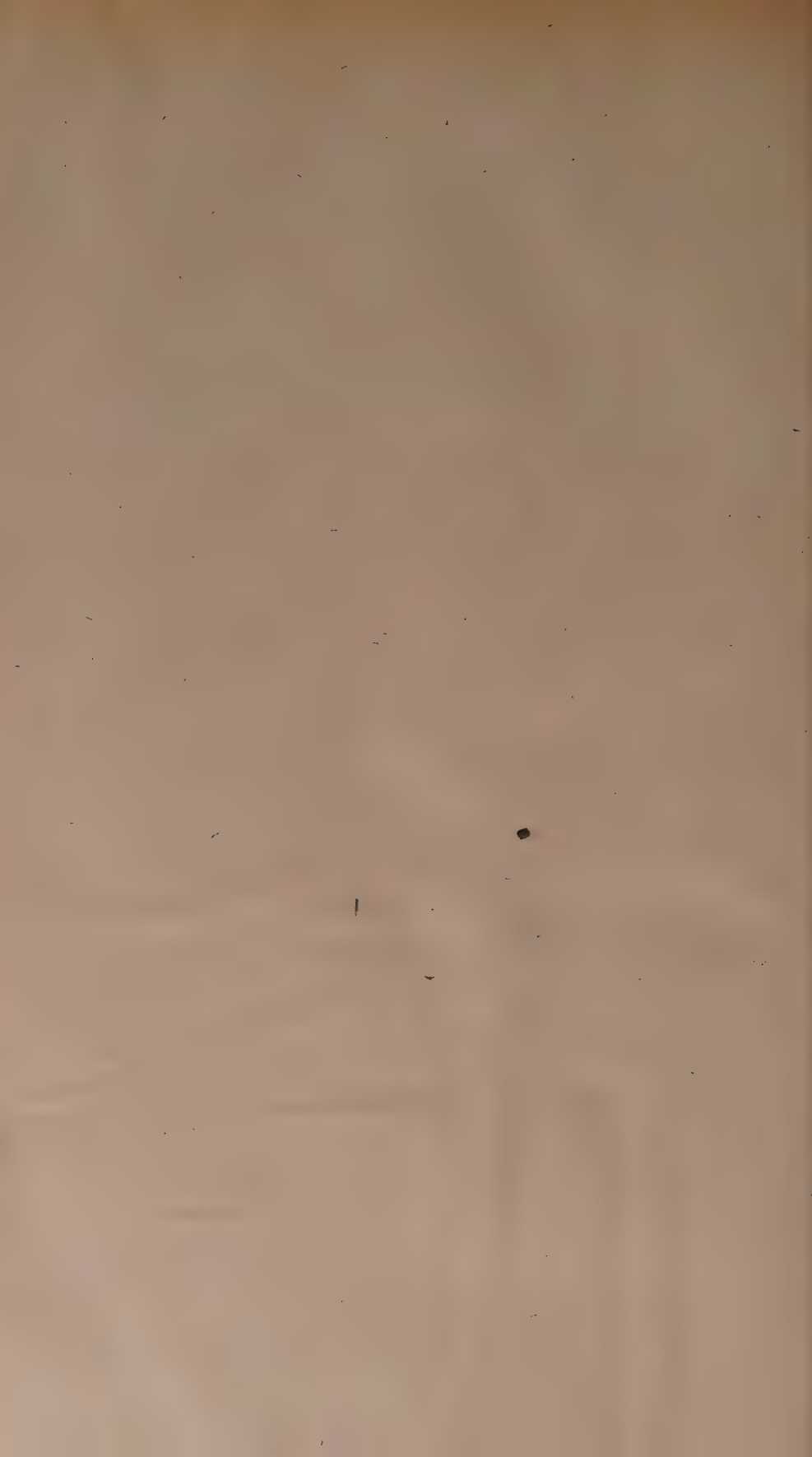
Mayo conseille la transfusion sanguine avant la splénectomie. C'est une méthode qui risque de donner des accidents importants, même quand elle est précédée des examens biologiques nécessaires, car ces malades rentrent dans la catégorie des sujets à sang dit « instable » (Weill, Lamy et Bende), susceptibles de supporter très mal la transfusion sanguine pour des raisons encore mystérieuses.

Au point de vue résultat, la splénectomie est radicale, l'ictère disparaît, l'anémie s'améliore, les crises douloureuses viscérales disparaissent, le taux de la cholestérine remonte.

Du point de vue de la mortalité opératoire, voici quelques chiffres :

Chabrol et Bennard.	1914	50 cas opérés	10 % de morts
Lecène et Deniker.	1924	108 —	4 morts
Aubertin.	1926	122 —	5 —
Mayo.	1931	31 —	0 —
Grégoire.	1936	17 —	0 —

Nous pouvons dire aujourd'hui que la mortalité opératoire au cours de la splénectomie est réduite. Elle sera néanmoins réservée aux cas graves rentrant dans les catégories que nous avons étudiées.



OBSERVATIONS

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR RIMBAUD

PREMIERE OBSERVATION

R.. Juan, âgé de 35 ans, exerçant la profession de manoeuvre, entre à l'hôpital le 30 juillet 1943 pour ictère.

Six jours auparavant, au milieu de la nuit, il éprouve de violentes douleurs siégeant à l'épigastre et s'irradiant dans l'hypochondre gauche. Ces douleurs qui sont exagérées par la respiration durent environ un quart d'heure et se produisent plusieurs fois par jour. Il n'y a pas de vomissements. Le lendemain le malade présente trois selles diarrhéiques de couleur normale.

Dans ses antécédents personnels, on note un sub ictère depuis deux ans, de plus le malade serait au régime pour une maladie de foie depuis l'âge de 12 ans. Il y a quatre ans il aurait présenté un début de congestion pulmonaire.

Ses parents et son frère sont en bonne santé.

Examen. --- A l'examen pratiqué le 30 juillet 1943 le malade présente une teinte ictérique surtout nette au niveau des conjonctives. Il n'y a pas d'ascite ni de points douloureux.

Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt;

La rate est perceptible et palpable, elle déborde le rebord costal de deux travers de doigt.

Il n'y a ni prurit ni bradycardie, les urines sont claires, les selles ne sont pas décolorées.

L'examen des autres appareils ne révèle rien de particulier.

Divers examens de laboratoire sont pratiqués: l'azotémie est de 0 gr. 45, la cholestérolémie est de 2 gr. 90 (nettement augmentée), le B.W. Hecht-Bauer et Kline sont négatifs. Kahn présomption + Kahn réaction normale +.

Les urines de quantité normale ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni acétone. La réaction de Meyer est négative; on y trouve des pigments mais pas de sels biliaires, il y a un net excès d'urobiline.

Un hémogramme est pratiqué le 31 juillet.

Globules rouges	3.900.000
Globules blancs	8.800
Plaquettes	280.000
Poly-nucléaires neutrophiles	75 %
Poly-nucléaires éosinophiles	2 %
Poly-nucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	22 %
Pas de formes anormales.	

Le 2 août, on pratique un temps de saignement qui est de 1 minute 5 et un temps de coagulation de 14 minutes en tube. Le signe du lacet est négatif.

Le 11 août, on pratique une ponction sternale qui montre une érythrôblastose médullaire.

En présence de ces symptômes on se livre à une exploration sanguine poussée.

La bilirubine directe est de 8 mmgr. par litre.

La bilirubine indirecte est de 20 mmgr., elle est donc très nettement augmentée.

La résistance globulaire mesurée sur des hématies lavées montre un début d'hémolyse à 4 pour mille et une hémolyse totale à 3 pour mille, donc la résistance globulaire est normale et même légèrement augmentée; il ne s'agit donc pas d'un ictère hémolytique par fragilité globulaire.

On fait un nouvel hémogramme et un myélogramme qui se révèle très riche en éléments nucléés.

Myélogramme:

proerythroblastes	8,5	62,5
erythroblastes (normoblastes)	54	62,5
myéloblastes	1	
myélocytes neutrophiles	20	
myélocytes éosinophiles	1,5	
polynucléaires neutrophiles	20	
polynucléaires éosinophiles	1,5	
lymphocytes	2	
frottis très riche en élément nucléés.		

Hémogramme:

neutrophiles	67 %
éosinophiles	3 %
lymphocytes	25 %
monocytes	5 %
réticulocytes	15 %
un normoblaste pour 300 leucocytes.	

Recherche des hémolysines :

sérum du malade + globules rouges du malade = hémolyse légère
sérum du malade + globules rouges normaux = hémolyse intense
sérum normal + globules rouges du malade = 0
sérum normal + globules rouges normaux = 0

La preuve est donc faite qu'il existe des hémolysines dans le sérum du sujet; comme seuls les globules rouges des sujets normaux sont hémolysés à l'exclusion de ceux du malade il s'agit d'isohémolysines.

On porte donc le diagnostic d'ictère hémolysinique.

SERVICE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD

DEUXIEME OBSERVATION

G... Marcelin, âgé de 31 ans, fonctionnaire, est entré à l'hôpital dans le service de M. le Professeur Giraud, le 22 novembre 1943 pour ictère congénital.

Depuis sa naissance ce malade présente un ictère net de la peau et des conjonctives.

Jusqu'à 15 ans, il n'a aucune manifestation; à ce moment, il fait une crise très vive de coliques abdominales, accompagnée de vomissements bilieux. Sous l'influence d'une piqûre de morphine cette crise se calme.

A 16 ans, se produit une nouvelle crise moins violente mais plus longue que la première; elle ne s'accompagne pas d'anomalies urinaires ou stercorales. Cette crise disparaît, et le malade mène une vie calme.

A une certaine période de sa vie il a présenté quelques épistaxis qui depuis ne se sont plus reproduites. Par ailleurs il n'a ni cons-

tipation ni diarrhée, les urines sont foncées et plus fréquentes la nuit que le jour. Son poids est normal, sa vision est normale et il n'a pas de céphalées.

Examen. — L'examen est pratiqué le 22 novembre 1943.

On note un ictère franc de la peau et des conjonctives; cet ictère ne s'accompagne ni de prurit ni de bradycardie.

La rate est perceptible et palpable, elle débordé de un travers de doigt le rebord costal.

Le foie n'est pas augmenté de volume.

Les selles sont de coloration normale, les urines également.

L'examen des divers autres appareils ne révèle rien de particulier.

En présence de ces symptômes on pense à un ictère hémolytique et divers examens de laboratoire sont demandés.

Examens de laboratoire :

Urines:	Légère présence de pigments, léger excès d'urobiline. Pas de sels biliaires.
Sérologie :	Hecht Bauer —
	Wassermann —
	Kahn (présomption normal) —
	Kline (présomption normal) —
Azotémie :	0,26

Myélogramme:	hématies nucléées	77,5 %
	érytoblastes basophiles	13,5 %
	érytoblastes polychromatophiles	27 %
	érytoblastes éosino	36 %
	myéloblastes	1,5 %
	myélocytes neutrophiles	6 %
	polynucléaires neutrophiles	7 %
	myélocytes éosinophiles	1,5 %
	histiocytes	1 %
	plasmocytes	1,5 %

On a donc une image typique d'ictère hémolytique, en effet ce frottis contient 85 % d'hématies nucléées.

Hélogramme:	globules rouges	3.860.000
	globules blancs	10.800
	plaquettes	94.000
	taux de l'hémoglobine	75 %
	valeur globulaire	0,97 %

Leucocytes :

polynucléaires (neutrophiles)	68	%
polynucléaires (éosinophiles)	5	%
polynucléaires (basophiles)	0	%
grands mononucléaires	4	%
moyens mononucléaires	0	%
lymphocytes	23	%

Il y a une hématie nucléée pour cent hématies.

La recherche de la résistance globulaire effectuée sur des héties déplasmatisées montre une hémolyse initiale à 4,5 pour mille et une hémolyse totale à 3 pour millè.

La résistance globulaire est donc normale.

A ce moment-là on décide de chercher les hémolysines. Cette recherche effectuée une première fois en mettant en présence des globules rouges du malade avec son propre sérum et des globules rouges d'homme sain avec le sérum du malade se révèle négative. La recherche des sensibilisatrices est également négative.

Un deuxième examen est effectué, en utilisant une plus grande quantité de sérum au contact des globules rouges. Ce dernier examen est positif. On constate une hémolyse avec les globules rouges d'un homme sain et une hémolyse avec les globules rouges du malade.

Il s'agit donc d'autohémolysine.

On porte donc le diagnostic d'ictère hémolysinique congénital.

CONCLUSIONS

Pour terminer cette esquisse rapide des ictères hémolysiniques, il nous reste à conclure. Nos conclusions porteront sur quelques points particuliers. Quelle est leur fréquence, quand doit-on y penser et comment les diagnostiquer ? Nous dirons enfin quelques mots de leur étiologie et de leur pathogénie.

Les ictères hémolysiniques sont l'exception, et leur rencontre en clinique est une véritable curiosité. Leur diagnostic clinique est pratiquement impossible et, seules, les épreuves de laboratoire permettront de les déceler.

On y pensera lorsque, en présence d'un ictère sans aucun signe de rétention des sels biliaires, la valeur globulaire s'avérera normale. Dans ce cas, on pratiquera toujours la recherche des hémolysines libres.

Dans la recherche de ces hémolysines, on devra tenir compte des différents groupes sanguins des individus, car, ainsi que nous l'avons déjà exposé, il existe des isolysines physiologiques qui obéissent à la loi des groupes sanguins.

Quant à leur pathogénie, on peut se demander si les hémolysines sont bien la cause de ces ictères, ou si, comme le pensent certains auteurs, elles ne seraient pas seulement le résultat de cette même hémolyse. Quant il s'agit d'auto-hémolysines, c'est-à-dire d'hémolysines qui détruisent les

propres globules rouges du malade, cela se conçoit; mais quand il s'agit d'isohémolysines, c'est-à-dire d'hémolysines qui sont sans action sur les globules propres du sujet, cela est plus difficile à comprendre. Il est vrai que les phénomènes qui se passent *in vitro* ne sont pas absolument identiques à ceux qui se passent *in vivo*.

Enfin, on peut se demander, à l'exemple de Troisier, s'il existe une véritable différence entre ces ictères hémolysiniques et les ictères hémolytiques et s'ils ne sont pas simplement les deux aspects hématologiques d'une même maladie. Mais, pour si intéressante que soit cette hypothèse, il est encore trop tôt pour assigner une même étiologie aux ictères par hyperhémolyse.

Pour terminer, nous ferons remarquer que la plupart des classiques mentionnent les ictères hémolysiniques comme étant tous des ictères acquis. Or, nous présentons dans notre travail une observation d'ictère hémolysinique congénital indiscutable. Par conséquent, à côté des ictères hémolysiniques acquis, il faut faire une place aux ictères hémolysiniques congénitaux.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, FOIX, SALINS. — Action hémolytique des extraits d'organes, l'origine des hémolysines. *Presse Médicale* des 8 et 5 février 1913.
- BENHAMOU. — Le diagnostic des ictères hémolytiques. *Paris Médical*, n° 31, 5 août 1933.
- BERNARD (A.) et DUMORTIER (A.). — Rapport des ictères hémolytiques avec les crises douloureuses hépatobiliaires. *Journal des Sciences Médicales de Lille*, août 1941.
- BONNARD. — Les lipoïdes et en particulier le cholestérol dans les ictères hémolytiques.
- BORY (Louis). — Phénomènes de destruction cellulaire.
- CHABROL. — Les ictères. Paris, Masson, 1932 (Recherche des hémolysines, p. 171).
- CHALIER. — Ictères hémolytiques. *Strasbourg Médical*, 15 octobre 1937.
- CHAUFFARD et TROISIER. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leur rapport avec les anémies graves. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1908.
- DÈBRE, LAMY, Mlle BAUDRY. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 juin 1926.

DÈBRE, LAMY, SÉE (Georges) et Mme SCHRAMECK. — La maladie hémolytique. *Annales de Médecine*, n° 3, t. 40, octobre 1936.

DE GENNES, SALLES (P.) et WILLOT. — Sur un cas d'ictère hémolytique acquis. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 12 mars 1937, n° 10, et du 22 mars 1937.

DE WEERDT. — L'aspect de la moelle osseuse dans l'ictère hémolytique. *Soc. Franç. d'hématologie*, séance du 10 juin 1933.

FIESSINGER et ABRAMI (P.). — Les hématies à granulations. *Revue de Médecine*, 1909.

FIESSINGER, OLIVIER, RAMADA. — Splénomégalie hémolytique familiale. *Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1933.

FIESSINGER. — Les ictères hémolytiques. *Journal des Praticiens*, n° 33, 13 août 1938.

GRÉGOIRE. — L'indication opératoire dans l'ictère hémolytique.

GUILLAIN et TROISIER. — Rôle des hémolysines en pathologie. *Rapport au XII^e Congrès de Médecine de Lyon en 1911*.

— Physiologie de l'hématome pleural traumatique, la biligénie hémolytique locale.

GREPPI. — Sur les ictères hémolytiques avec augmentation et avec réduction de la résistance érythrocytaire. *Minerva Médica*, 7 octobre 1937.

HUBER et TROISIER. — Anémies hémolysiniques et transmission héréditaires des hémolysines chez l'homme. *Journ. de physiologie et de pathologie gén.*, mai 1914, t. XVI.

- LAMY. — La maladie hémolytique. *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15 mai 1939.
- LEPEL. — Etude de la pathogénie de l'ictère hémolytique. *Deutsche Archiv. Fur klin. Medizin*, mai 1937.
- Problème de la pathogénie de l'ictère hémolytique. *Deutsche Archiv, f. Klin. Medizin*, mars 1939.
- LESNAY-LAUNAY. — Maladie hémolytique familiale. *Soc. Pédiatrique*, 18 juin 1935.
- MICHAUX (Léon). — Article l'ictère hémolytique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, tome du foie.
- RIETTI. — A propos de l'ictère hémolytique avec résistance globulaire accrue. *Minerva Medica*, 30 juillet 1938.
- ROSI et FONTALI. — Ictères hémolytiques avec augmentation et avec réduction de la résistance érythrocytaire. *Minerva Medica*, 7 oct. 1937.
- TROISIER. — Ictère hémolysinique de l'hérédo-syphilis tardive. *Hôpitaux de Paris*, 31 mai 192. *Progrès Médical*, 14 février 1914.
- WEISSENBACH. — Etude comparée de quelques propriétés biologiques du sérum et des hématies dans les états anémiques. *Thèse de Paris*, 1915.
-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

*Contribution à l'étude des ictères
hémolysiniques,*

par André JOUANEN.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 10 mars 1944.

Le Professeur,
L. RIMBAUD.

Vu:
Montpellier, le 10 mars 1944.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 11 mars 1944.

Le Recteur,
BOUSSAGOL.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées
comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approba-
tion, ni improbation.

